

# **Trabalho de Conclusão de Curso**

## **Desafio na conduta clínica frente às Lesões Centrais de Células Gigantes**

**Bruna Carolina Souza e Silva**



**Universidade Federal de Santa Catarina  
Curso de Graduação em Odontologia**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Bruna Carolina Souza e Silva

**DESAFIO NA CONDUTA CLÍNICA FRENTE ÀS LESÕES  
CENTRAIS DE CÉLULAS GIGANTES**

Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Odontologia  
Orientador: Prof. Dr. Felipe Daltoé

Florianópolis

2016



Bruna Carolina Souza e Silva

**DESAFIO NA CONDUTA CLÍNICA FRENTE ÀS LESÕES  
CENTRAIS DE CÉLULAS GIGANTES**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

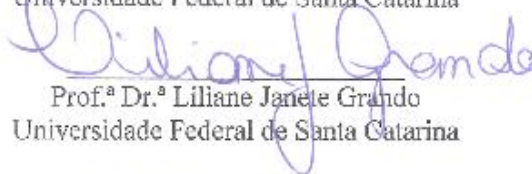
Florianópolis, 16 de maio de 2016.

**Banca Examinadora:**



Prof. Dr. Felipe Perazzo Daltoé  
Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.ª Dr.ª Lillane Janete Grando  
Universidade Federal de Santa Catarina



Geórgia Martini Mestranda em Diagnóstico Bucal  
Universidade Federal de Santa Catarina





Dedico este trabalho aos meus pais,  
por todo amor e educação que me  
deram e por terem tornado possível a  
realização do meu sonho.





## AGRADECIMENTOS

A **Deus** agradeço pela vida, por me proteger e guiar meus passos diariamente, por ter me abençoado com uma família maravilhosa e por todas as oportunidades concedidas.

Aos meus pais, **Nelson e Danielle**, por serem os responsáveis pela realização do meu sonho, por nunca terem medido esforços para que eu pudesse realizá-lo, por sempre me mostrarem o melhor caminho e terem me ensinado a nunca desistir. Meu amor por vocês é incondicional.

Ao meu irmão, **Luiz Guilherme**, por ser um grande parceiro e companheiro, por todo nosso amor e cumplicidade e por sempre torcer pela minha vitória.

Ao meu orientador, **Felipe**, por ser um exemplo de ser humano e profissional, por estar sempre disposto a me ajudar e tirar minhas dúvidas, por toda dedicação e paciência durante a execução deste trabalho. Tenho uma enorme admiração por você.

Ao meu namorado, **Arthur**, por toda a parceria durante esses anos de faculdade, por estar sempre ao meu lado e por ter tornado essa caminhada muito mais fácil. Agradeço também por todo amor, carinho e paciência que você sempre teve comigo.

A minha dupla, **Maria Cristina**, com quem eu compartilhei todo meu crescimento e aprendizado durante esses anos de clínica, por toda a ajuda e parceria diária e por ter sido uma grande amiga e companheira.

A **Kethulin** por dividir apartamento comigo durante esses anos de faculdade, por ser minha irmã de coração, por dividir comigo todas as alegrias e angústias e por ter crescido e amadurecido junto comigo.

Aos meus amigos, **Sarah, Luana, Jessica, Ana Eloiza, Camila, Daiane, Guilherme e Edson**, por serem os melhores amigos e companheiros que eu poderia ter encontrado, por terem tornado meus dias muito mais fáceis e alegres. Levarei vocês pra sempre no meu coração.

A todos os outros **amigos de turma e professores** que compartilharam comigo essa caminhada e que contribuíram para que eu chegasse até aqui.



“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

(José de Alencar)



## RESUMO

Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é um tipo raro de lesão benigna intra-óssea que pode acometer os maxilares. A sua etiologia é desconhecida e o comportamento clínico variável, podendo ser classificada como agressiva ou não agressiva de acordo com sua velocidade de crescimento, sintomatologia e resposta ao tratamento. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura e apresentação de dois casos clínicos de LCCG com ênfase na problemática da decisão terapêutica a ser seguida perante as diferentes apresentações clínicas e opções de tratamento dessas doenças. A revisão da literatura foi realizada através de pesquisa bibliográfica eletrônica e o relato dos casos de LCCG foi feito por meio da pesquisa e revisão dos prontuários dos pacientes, os quais estão em atendimento no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A variedade de comportamentos clínicos das LCCGs implica na adoção de diferentes abordagens terapêuticas para cada caso. O protocolo de tratamento para LCCG é, portanto, bastante variável, podendo ser apenas cirúrgico, apenas medicamentoso ou ainda uma associação da terapia cirúrgica com a medicamentosa a depender do grau de agressividade da lesão. O manejo clínico dos casos de LCCG requer, portanto, o acompanhamento cuidadoso do paciente e o planejamento do caso por equipes multiprofissionais comprometidas com a adequação dos seus conhecimentos à inerência de cada caso.

**Palavras-chave:** Lesão Central de Células Gigantes, revisão de literatura, relato de casos, tratamento.



## **ABSTRACT**

Central Giant Cell Granuloma (CGCG) is a rare type of intra-bone benign lesion that can arise into the jaw. CGCG has unknown etiology and according to the growth rate, symptoms and treatment response it is classified as aggressive or not aggressive. This work aimed to perform a review of the literature and two CGCG case reports with emphasis on the difficulty to established a treatment protocol due the range of CGCG clinical presentations and therapeutic options. The literature review was carried out by electronic database search and the CGCG case reports were described based on the patient's records from the place where they have been on treatment (University Hospital of the Federal University on Santa Catarina). The wide range of CGCG clinical behaviors lead to the challenge of choosing an appropriated therapeutic protocol for each case which can be surgical, drug-based or an association of both regarding lesion's clinical behaviour. CGCG clinical management requires, therefore, a careful follow up of the patient by a multi-professional team capable of practicing according to the peculiarities of each case.

**Keywords:** Central Giant Cell Granuloma, review of the literature, report case, treatment.





## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Aspectos clínicos iniciais do paciente. A) Exame intra oral mostrando o aumento de volume em maxila do lado direito, se estendendo do dente 17 ao 21. B) Exame intral oral mostrando o deslocamento para posição disto-vestibular do dente 11. C) Exame extra oral mostrando o aumento de volume em maxila direita e levantamento da asa do nariz. D) Aplicação de corticóide intralesional.....p.42

**Figura 2** - Aspecto clínico e radiográfico do paciente após tratamento da lesão. A) Remissão completa do aumento de volume em maxila direita. B) Dentes em oclusão normal. C) Ausência de assimetria facial. D) Radiografias de controle mostrando reparação óssea na área da lesão.....p.43

**Figura 3** - Aspecto clínico da paciente na consulta inicial (A e B) e após um mês (C e D). A) Exame extra oral mostrando discreta assimetria facial. B) Lesão em tecido mole e corpo de mandíbula, se estendendo dos dentes 34 ao 38 com grande expansão por vestibular e expansão discreta por lingual. C) Mucosa bucal com aumento de volume, coloração arroxeada e superfície irregular. D) Significante assimetria facial.....p. 44

**Figura 4** - Aspecto clínico da paciente após remoção cirurgica da lesão. A) Mucosa de revestimento normal em cor, continuidade e volume. B) Exame extra oral com ausência de alterações.....p. 45





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LCCG	Lesão Central de Células Gigantes
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
CGCG	<i>Central Giant Cell Granuloma</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
IgG2	Imunoglobulina G2
RANKL	Ligante do receptor de ativação do fator nuclear $\kappa$ B
RANK	Receptor de ativação do fator nuclear $\kappa$ B
TCG	Tumor de Células Gigantes
SUS	Sistema Único de Saúde

---









## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>23</b>
1.1 OBJETIVOS.....	24
1.1.1 Objetivo Geral.....	24
1.1.2 Objetivos Específicos .....	24
1.2 METODOLOGIA.....	25
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>27</b>
2.1 CALCITONINA .....	30
2.2 CORTICÓIDES.....	32
2.3 INTERFERON ALFA.....	33
2.4 IMATINIB.....	34
2.5 BISFOSFONATOS.....	35
2.6 DENOSUMAB.....	37
<b>3 RELATO DOS CASOS.....</b>	<b>41</b>
3.1 CASO CLÍNICO 1.....	41
3.2 CASO CLÍNICO 2.....	43
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é um tipo raro de lesão intra-óssea benigna que pode se desenvolver nos maxilares. A etiologia da LCCG é desconhecida e o comportamento clínico bastante variável (DE LANGE, VAN DER AKKER 2005; KRUSELOSLE *et al.*, 2006), podendo assim, na dependência deste último, ser classificada como lesão agressiva ou não agressiva (DE LANGE *et al.*, 2006; CHUONG *et al.*, 1986).

A LCCG ocorre com maior frequência em mulheres (CARLOS, SEDANO 2002; KURTZ *et al.*, 2001) e, embora possa afetar todas as faixas etárias, a maioria dos casos aparece antes dos 30 anos de idade (CARLOS, SEDANO 2002). A relação de acometimento entre mandíbula e maxila tem sido estimada em uma proporção de 2:1 (DE LANGE, VAN DER AKKER 2005).

Os achados radiográficos das LCCGs são variáveis e vão desde pequenas lesões uniloculares até grandes lesões multiloculares que provocam deslocamento de dentes, reabsorção radicular e perfuração da cortical óssea (DE LANGE *et al.*, 2007). Além disso, na maioria dos casos, as bordas da lesão são bem definidas, porém, em outros, podem ser difusas ou mal delimitadas (DE LANGE *et al.*, 2007; POGREL 2003; CARLOS, SEDANO 2002).

Histologicamente, a LCCG é constituída de tecido conjuntivo fibroso com múltiplos focos hemorrágicos, células gigantes multinucleadas e, ocasionalmente, tecido ósseo trabecular (JUNDT 2005a). Dessa forma, pode-se dizer que é indistinguível do Tumor Marrom do Hiperparatireoidismo, o que faz necessária a solicitação de exames complementares para investigações bioquímicas sanguíneas e endocrinológicas para realizar o diagnóstico diferencial entre elas (KURTZ 2001; USTUNDAG 2002).

A variedade de comportamentos clínicos das LCCGs reflete nas diferentes abordagens terapêuticas descritas na literatura (POTTER, TINNER 1993; AUSTIN *et al.*, 1959; DE LANGE *et al.*, 2007). O protocolo de tratamento para LCCG é, portanto, bastante variável, podendo ser apenas cirúrgico (BATAINEH *et al.*, 2002), apenas medicamentoso (KERMER 1994) ou ainda uma associação da terapia cirúrgica com a medicamentosa (KABAN *et al.*, 2002), a depender do grau de agressividade da lesão.

Tradicionalmente, a cirurgia tem sido o tratamento de escolha para a maioria dos casos, podendo esta variar desde uma simples curetagem conservadora até uma ressecção cirúrgica em bloco (TOSCO

*et al.*, 2009; BATAINEHAB *et al.*, 2002), a qual, por conseguinte, resulta em diferentes graus de deformidade (RAWASHDEH 2006).

Com o objetivo de minimizar os danos aos pacientes em decorrência do tratamento cirúrgico, diferentes tratamentos medicamentosos e, portanto, mais conservadores, têm sido empregados para estas lesões (DE LANGE *et al.*, 2007; POGREL 2003; KURTZ 2001; CARLOS, SEDANO 2002). Dentre eles, pode-se citar a calcitonina (HARRIS 1993; POGREL 2003), os corticóides (KERMER *et al.*, 1994; CARLOS, SEDANO 2002) o interferon alfa (KABAN *et al.*, 2002), o imatinib (DE LANGE *et al.*, 2009) o denosumab (GUPTA *et al.*, 2015) e os bisfosfonatos (LANDESBURG *et al.*, 2009).

A variedade de opções terapêuticas associada aos diversos tipos de comportamentos clínicos das LCCGs assim como de respostas aos tratamentos torna, muitas vezes, difícil a escolha de uma conduta clínica específica. É nesse ínterim que o presente trabalho se propõe a fazer uma revisão de literatura sobre as principais características clínicas dessas lesões assim como apresentar dois casos clínicos ilustrativos e discutir o desafio frente à abordagem terapêutica dessas doenças.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de literatura e apresentação de casos clínicos sobre Lesões Centrais de Células Gigantes (LCCGs) com ênfase na problemática da terapêutica a ser seguida perante as diferentes apresentações clínicas e opções de tratamento dessas doenças.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão de literatura abordando as principais características clínicas, radiográficas e histológicas das LCCGs.
- Abordar as diferentes opções de tratamento disponíveis para os casos de LCCGs assim como os critérios de escolha e as diferentes respostas terapêuticas frente a eles.

- Relatar dois casos clínicos de LCCGs diagnosticados e tratados no Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário da UFSC, com respostas diferentes à forma similar de tratamento.

## 1.2 METODOLOGIA

A revisão de literatura foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica *online*, buscando artigos publicados a partir do ano de 1953, uma vez que foi este o ano em que a Lesão Central de Células Gigantes foi descrita pela primeira vez na literatura (JAFHE HL 1953). A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Bireme. Os termos utilizados para a busca na base de dados Pubmed foram, *Central Giant Cell Granuloma, Review of the literature, Report cases, Treatment*; e, para busca na base de dados Bireme, Lesão Central de Células Gigantes; Revisão de Literatura, Relatos de casos, Tratamento.

Após coletados, os artigos de interesse foram lidos e organizados por área de estudo e relevância. Objetivou-se, com isso, facilitar a etapa de redação da revisão de literatura, onde os dados obtidos foram compilados descritivamente, comparados e, em um segundo momento, discutidos.

Por fim, foi realizado o relato de dois casos de LCCG por meio da pesquisa e revisão dos prontuários dos respectivos pacientes, os quais estão em atendimento no Hospital Universitário da UFSC. Vale ressaltar que isso só foi realizado após os pacientes terem lido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSC (parecer número 1.468.638). Durante os relatos dos casos, foi dada ênfase para a descrição das características clínicas de cada caso e métodos de diagnóstico empregados para cada paciente assim como comparação dos tratamentos de escolha e as evoluções de cada caso.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença intra-óssea benigna, osteolítica, constituída de tecido conjuntivo fibroso com múltiplos focos hemorrágicos, células gigantes multinucleadas e, ocasionalmente, tecido ósseo trabecular (JUNDT 2005a).

A LCCG é considerada uma lesão proliferativa incomum, representando menos de 7% de todas as lesões benignas dos maxilares (MOTAMEDI *et al.*, 2007). Apesar de ter sido descrita pela primeira vez ainda em 1953 (JAFJE 1953) a sua etiologia ainda é discutida e a conduta clínica frente a essas lesões é variável (POTTER, TINNER 1993; AUSTIN *et al.*, 1959).

No que se refere à etiologia das LCCGs, alguns autores cogitam que estas sejam oriundas de um tipo de processo inflamatório em decorrência de trauma ou hemorragia local. Essas lesões teriam sido inclusive denominadas, a princípio, de granuloma reparativo de células gigantes em decorrência dessa hipótese (JAFJE 1953). No entanto, ao longo dos anos, outros autores observaram que alguns casos comportavam-se de forma agressiva, similarmente a uma neoplasia (WALDRON, SHAFER 1966).

Devido a isso, Chuong *et al.* (1986) omitiram o termo “reparativo” e propuseram a denominação “Lesões de Células Gigantes” para a lesão, o qual vem sendo amplamente usado até os dias de hoje (NEVILLE *et al.*, 2004; JUNDT, 2005a).

Múltiplas lesões são raras e frequentemente associadas com síndromes, como a síndrome de Noonan, (UCAR, *et al.*, 1998, LEE, *et al.*, 2002) a neurofibromatose tipo I (ARDEKIAN, *et al.*, 1999, BARALLE, *et al.*, 2003) ou com o querubismo (HYCKEL *et al.*, 2005). Sua associação sugere, portanto, que uma etiologia relacionada à genética também é possível (DE LANGE *et al.*, 2007).

A LCCG afeta, geralmente, jovens com menos de 30 anos de idade e ocorre com maior frequência em mulheres do que homens (2:1) (JUNDT 2005a). A mandíbula é duas vezes mais afetada que a maxila, sendo que as lesões frequentemente cruzam a linha média na região anterior (MOTAMEDI *et al.*, 2007). Quando acomete a maxila, pode invadir o soalho do seio maxilar ou da órbita e também as fossas nasais. Quando acomete a mandíbula, pode causar expansão e perfuração das corticais (GOMES *et al.*, 2004). A LCCG não ocorre somente nos maxilares, podendo também acometer outros ossos do crânio e do corpo,

a exemplo do metacarpo, fêmur e tíbia (YAMAGUCHI *et al.*, 1999; BOEDEKER *et al.*, 2003).

De acordo com Neville *et al.* (2004), a maioria das lesões dos maxilares é assintomática, sendo detectadas geralmente em um exame radiográfico de rotina ou devido a uma expansão óssea indolor. Uma minoria dos casos pode estar associada com dor e parestesia ou perfuração das corticais ósseas, ocasionalmente resultando em ulceração na superfície da mucosa bucal pela lesão subjacente.

As lesões podem ser classificadas como agressivas ou não agressivas dependendo das suas características clínicas e resposta ao tratamento (JUNDT *et al.*, 2005b). Lesões agressivas caracterizam-se por sinais e sintomas exacerbados, como dor, dormência, crescimento rápido, perfuração da cortical óssea e reabsorção radicular. Além disso, apresentam baixa resposta aos tratamentos medicamentosos (DE LANGE *et al.*, 1999; POGREL *et al.*, 1999) e alta taxa de recorrência após curetagem (FARRIER *et al.*, 2006; ITONAGA *et al.*, 2003). Em contraste, lesões não agressivas caracterizam-se por terem crescimento lento, menor grau de destruição óssea (CARLOS, SEDANO 2002; FARRIER *et al.*, 2006) e menor incidência de mobilidade dental, reabsorção radicular ou perfuração da cortical óssea (GUNGORMUS 2003; KAFFE 1996). Ademais, as LCCGs menos agressivas, têm boa resposta aos tratamentos medicamentosos (DE LANGE *et al.*, 2007) e menor índice de recidiva quando removidas cirurgicamente, comparativamente às mais agressivas (CHUONG *et al.*, 1986).

Atualmente, os sinais e sintomas clínicos e as características radiográficas das LCCGs são os principais critérios para diferenciar lesões agressivas das não agressivas. No entanto, não há um critério específico para diferenciar em cada paciente o grau de agressividade dessas lesões, apesar de haver indícios na literatura de que o número e o volume das células gigantes aliado à identificação de outros componentes da lesão podem dar uma indicação de seu comportamento clínico (CHUONG *et al.*, 1986; FICARRA *et al.*, 1987).

Assim como as LCCGs podem apresentar comportamentos clínicos variáveis, as suas características radiográficas também não são claramente definidas e, por muitas vezes, geram discussões na literatura (CHUONG *et al.*, 1986; KAFFE *et al.*, 1996). Radiograficamente podem apresentar-se como lesões radiolúcidas uni ou multiloculares, com margens bem ou mal definidas e com diferentes graus de expansão da cortical (CHUONG *et al.*, 1986). O aspecto radiográfico não é patognomônico, portanto, o diagnóstico diferencial com outras doenças neoplásicas e não neoplásicas se faz necessário. Dentre elas, destacam-



se o tumor marrom do hiperparatireoidismo, o querubismo, ameloblastomas, mixoma odontogênico, displasia fibrosa e cistos ósseos aneurismáticos (WASSAL, JUNIOR, 1998; USTUNDAG 2002; JUNDT, 2005a).

Histologicamente, observa-se um estroma fibroblástico altamente celular, células fusiformes com alta taxa mitótica e elevada densidade vascular. As células gigantes multinucleadas estão presentes em todo o estroma fibroblástico, mas não são necessariamente abundantes. Elas normalmente estão distribuídas irregularmente e, frequentemente, estão localizadas em maior número em torno de áreas de hemorragia. A morfologia das células gigantes varia de caso para caso assim como os seus tamanhos. Calcificações distróficas e ossificações metaplásicas são vistas com frequência, especialmente na periferia da lesão (VAN DER WAAL 1991; MARX, STERN 2003).

Vale dizer ainda que a LCCG é indistinguível, histologicamente, do tumor marrom do hiperparatireoidismo e, por isso, este deve ser primariamente excluído como hipótese diagnóstica através de investigações bioquímicas e endocrinológicas sanguíneas (KURTZ 2001; USTUNDAG 2002). Tais exames devem incluir dosagens de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio (USTUNDAG *et al.*, 2002).

Assim como as apresentações clínicas e radiográficas, o tratamento preconizado para LCCG é bastante variável, podendo ser apenas medicamentoso (KERMER 1994), medicamentoso e cirúrgico (DE LANGE, 2007) ou apenas cirúrgico (BATAINEH *et al.*, 2002; KAFFE *et al.*, 1996) a depender do comportamento clínico da lesão (lesões agressivas vs não agressivas).

Alguns pesquisadores indicam procedimentos cirúrgicos para a maioria dos casos, os quais vão desde uma simples curetagem até uma ressecção radical (BATAINEH *et al.*, 2002, MOTAMEDI *et al.*, 2007, TOSCO *et al.*, 2009). Nos casos de tratamentos cirúrgicos mais conservadores como a curetagem, por exemplo, a taxa de recidiva varia de 11% a 49%, chegando a até 72% para lesões mais agressivas (DE LANGE *et al.*, 2007). Já nos casos de tratamentos cirúrgicos mais agressivos (ressecções com margem de segurança, por exemplo), a taxa de recorrência é menor (4% a 20%) (POGREL 2003; PADMAVATHI 2013), no entanto, as sequelas são inevitavelmente maiores, resultando tanto na perda de dentes, quanto na perturbação do nervo alveolar inferior e maiores prejuízos estéticos e funcionais (DE LANGE *et al.*, 2007).

Nos últimos anos, terapias alternativas não cirúrgicas têm sido descritas, tais como, administração diária de calcitonina (HARRIS 1993; POGREL 2003), injeção intralesional com corticóides (KERMER C *et al.*, 1994; CARLOS R, SEDANO HO 2002), injeção subcutânea de interferon alfa (KABAN LB *et al.*, 2002), administração oral de imatinib (DE LANGE *et al.*, 2009) injeção subcutânea com denosumab (GUPTA *et al.*, 2015) e administração de bisfosfonatos (LANDESBURG *et al.*, 2009).

O uso de medicamentos para o tratamento das LCCGs é promissor, mas ainda pouco específico quanto à droga de escolha e posologia de uso. Algumas lesões respondem muito bem à calcitonina (HARRIS 1993), enquanto outras ao interferon (KABAN *et al.*, 2002) ou à injeção intralesional com corticóides (KURTZ 2001), dentre outros medicamentos (SILVA *et al.*, 2012; GUPTA *et al.*, 2015). E, ainda existe um terceiro grupo de lesões que, sem um motivo aparente, não respondem a nenhuma das terapias medicamentosas implementadas (DE LANGE *et al.*, 2007). Os principais medicamentos utilizados para o tratamento das LCCGs serão abordados em maiores detalhes, em tópicos específicos, a seguir.

## 2.1 Calcitonina

A calcitonina é um hormônio peptídico produzido pelas células C da glândula tireóide. Sua principal função é inibir a atividade dos osteoclastos, diminuindo assim o nível sérico de cálcio e estimulando a atividade osteoblástica. A calcitonina foi primariamente idealizada para o tratamento das LCCGs com o intuito de inibir a atividade das células gigantes multinucleadas as quais, na época, supostamente tinham um papel semelhante aos osteoclastos no que se refere à reabsorção óssea lacunar (CHAMBERS *et al.*, 1985, FLANAGAN *et al.*, 1988).

Outros trabalhos acharam evidências de que a atividade da calcitonina sobre as LCCGs pode estar relacionada diretamente ao metabolismo das células gigantes, uma vez que estas possuem receptores específicos para calcitonina e atividade osteoclástica (GOLDRING *et al.*, 1987).

Harris (1993) foi o primeiro a recomendar o tratamento das LCCGs com calcitonina. O autor apresentou seu uso através da administração diária de injeções subcutâneas (100 UI) como uma alternativa de tratamento para essas lesões. Em uma pesquisa com quatro pacientes, a remissão completa de todas as lesões foi obtida em

três pacientes e o outro caso apresentou diminuição significativa da lesão.

De Lange *et al.* (1999) obtiveram sucesso ao utilizar spray nasal de calcitonina humana e de salmão para o tratamento de LCCG em quatro pacientes.

Injeções subcutâneas diárias de 100 UI de calcitonina e spray nasal são as formas de administração comumente utilizadas, sendo que no caso de spray nasal, recomenda-se uma dose mais elevada devido à diferença quanto à absorção e disponibilidade biológica comparando um método com o outro (DE LANGE *et al.*, 1999).

Teoricamente, o efeito da calcitonina de salmão seria mais forte que o da calcitonina humana sintética; 50 UI de calcitonina de salmão equivaleria a 75UI a 90UI de calcitonina humana sintética (1 unidade de calcitonina é uma quantidade baseada nos efeitos hipocalcêmicos padronizados em experimentos feitos em ratos) (AZRIA 1989). No entanto, acredita-se que a calcitonina humana poderia ser menos imunogênica, ou seja, induziria menor resposta imunológica. Um estudo *in vitro* mostrou que não há nenhuma diferença no efeito da calcitonina de salmão e humana na inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos (IIDA *et al.*, 1996).

Pogrel (2003) relatou nove pacientes tratados com injeção subcutânea de calcitonina de salmão e um caso tratado com calcitonina spray nasal. Nos pacientes tratados por via subcutânea, ocorreu uma redução completa das lesões. Um dos pacientes tratados por via subcutânea apresentou recorrência da lesão. Alguns meses após do tratamento com calcitonina ser reintroduzido e a lesão curetada, o paciente estava livre da doença. Houve um descumprimento no tratamento por parte do paciente tratado com calcitonina spray nasal. O paciente foi submetido à curetagem e não houve recorrência da lesão em 33 meses de preservação.

Allon *et al.* (2009) realizaram um estudo retrospectivo com cinco pacientes diagnosticados com LCCG e tratados com calcitonina spray nasal. O tratamento consistiu em calcitonina de salmão spray nasal na concentração de 200UI, administrada duas vezes por dia em quatro pacientes e uma vez por dia durante dois anos e duas vezes por dia durante três anos em outro paciente. O tratamento foi interrompido após a completa resolução clínica e radiográfica. Todos os pacientes permaneceram livres da lesão no período de dois a cinco anos de acompanhamento.

## 2.2 Corticóides

Body *et al.* (1981) foram os primeiros a relatar o uso de corticóides no tratamento das LCCGs. Os autores utilizaram Dexametasona para tratar um caso recorrente de LCCG agressiva, conseguindo uma significativa redução da lesão. Entretanto, complicações ocorreram devido ao fato do corticóide ter sido administrado por via sistêmica. Consequentemente, a dose foi diminuída e a lesão cresceu novamente.

Visando minimizar os efeitos sistêmicos da medicação, Jacoway *et al.* (1988) foram os pioneiros a fazer o uso de injeção de corticóide intralesional para tratamento de LCCG.

Em 1994, Terry e Jacoway, apresentaram quatro casos de pacientes tratados com outro corticóide, no caso, a triancinolona acetonida. Neste trabalho foi administrada uma injeção semanal de triancinolona na lesão durante um período de seis semanas resultando na resolução completa da lesão em três pacientes, enquanto que um paciente necessitou de cirurgia adicional. O protocolo proposto consistiu de injeções intralesionais de uma mistura contendo partes iguais (1:1) de triancinolona (10mg/ml) e anestésico local (lidocaína a 0,5%), com recomendação de administração de 2ml da solução a cada 2 cm da lesão medidos na radiografia panorâmica. Segundo esse protocolo, as injeções deveriam ser administradas na lesão semanalmente por pelo menos seis semanas.

O modo de ação dos corticóides no tratamento das LCCGs não está completamente compreendido. *In vitro*, demonstrou-se que a Dexametasona, por exemplo, estimula a proliferação e diferenciação de precursores de osteoblastos e inibe a reabsorção lacunar por osteoclastos maduros isolados a partir de tumores de células gigantes dos ossos (HIRAYAMA *et al.*, 2002). Outros trabalhos mostram que os corticóides intralesionais inibem a reabsorção óssea mediante redução na produção de proteases lisossomais por células gigantes. Além disso, podem induzir a apoptose de células semelhantes à osteoclastos (CARLOS, SEDANO 2002; ABDO *et al.*, 2005).

Kermer *et al.* (1994) relataram o caso de um paciente portador de LCCG tratado com injeções intralesionais de triancinolona conforme o protocolo previamente descrito por Terry e Jacoway (1994), durante seis semanas. Neste caso, foi detectada a regeneração óssea da área três meses após a última injeção, porém após quatorze meses de preservação a lesão recidivou. O protocolo foi então novamente instituído e a

regeneração óssea foi observada em poucas semanas. Durante três anos de acompanhamento, não houve recidiva da lesão.

Carlos, Sedano (2002), avaliaram o efeitos da injeção intralesional do corticóide triancinolona em quatro pacientes. Três destes apresentaram lesão residual, acompanhados por uma média de cinco anos e quatro meses sem apresentar recidiva ou efeitos colaterais à terapia.

Sezer *et al.* (2005) relataram o tratamento de LCCG de um paciente de 11 anos de idade, no qual o paciente foi submetido a administrações de triancinolona e lidocaína em partes iguais, respeitando-se a dose de aproximadamente 2ml a cada 2cm de radiolucidez na radiografia panorâmica a cada semana. Exames clínicos e radiográficos eram realizados mensalmente e o paciente mostrou-se livre de lesão após 18 meses. O paciente foi acompanhado por três anos sem sinais de recidiva.

Mais recentemente, Nogueira *et al.* (2010) propuseram o uso da triancinolona hexacetonida (mais concentrada) 20mg/ml utilizada duas vezes na semana. De um total de 21 pacientes, 15 apresentaram boa resposta ao tratamento, sendo que destes sete não apresentaram necessidade de novos procedimentos (curetagem e osteoplastia). O período de acompanhamento variou de quatro a oito anos. A responsividade ao tratamento foi determinada pela ausência de sintomas adicionais, aumento da radiopacidade nas radiografias e pelo aumento do grau de dificuldade de injetar a solução durante a sequência de aplicações.

## 2.3 Interferon alfa

Interferon alfa foi utilizado pela primeira vez para tratamento das LCCGs em 1999 (KABAN *et al.*, 1999). O mecanismo de ação do interferon está relacionado à inibição da produção de estimuladores da angiogênese (fatores de crescimento do endotélio vascular) e fatores de crescimento de fibroblastos. Pesquisas recentes sugerem que apesar da LCCG não ser uma lesão vascular proliferativa verdadeira, as células lesionais apresentam imunoreatividade aos fatores angiogênicos e estes teriam um papel importante no processo de osteoclastogênese envolvido no crescimento da lesão (VERED *et al.*, 2006)

Mais comumente, este medicamento tem sido utilizado como adjuvante na terapia das LCCGs mais agressivas (KABAN *et al.*, 2002, 2007; COLLINS 2000, SCHUTZ *et al.*, 2010, TARSITANO *et al.*, 2015). Apesar da eficácia, há poucos relatos de casos bem

documentados publicados sobre o uso do interferon alfa combinado com cirurgias conservadoras como tratamento das LCCGs (KABAN *et al.*, 1999, 2002, 2006; SCHUTZ *et al.*, 2010; TARSITANO *et al.*, 2015; DE LANGE *et al.*, 2006). Isso se deve aos efeitos colaterais frequentemente associados a esse protocolo de tratamento, tais como fadiga, dores de cabeça, febre e outros sintomas semelhantes aos da gripe, os quais causam baixa tolerância por parte dos pacientes (GOLDMANN *et al.*, 2005).

Collins (2000) relatou o caso de uma paciente que apresentou uma LCCG agressiva em mandíbula. O tratamento com interferon alfa resultou na resolução clínica da lesão após três meses e regeneração óssea completa após oito meses.

De Lange *et al.* (2006) relataram que o uso da monoterapia com interferon alfa em dois pacientes mostrou considerável regressão das lesões em ambos os casos, porém sem remissão total.

Schutz *et al.* (2010) relaram o caso de um paciente com LCCG agressivo na mandíbula o qual após ser refratário primeiramente ao tratamento com calcitonina (spray nasal diário) e posteriormente com triancinolona (injeção intralesional) teve boa resposta à curetagem seguida de terapia com interferon alfa. O paciente utilizou doses diárias de 3.000.000 UI de interferon por via subcutânea por um ano (a terapia só pode ser iniciada três meses após a cirurgia em decorrência da dificuldade de aquisição da medicação por problemas financeiros da família). Um ano após a interrupção da terapia, o paciente apresentava-se sem sinais clínicos ou radiográficos da lesão.

Tarsitano *et al.* (2015) relataram o caso de uma paciente com LCCG no lado esquerdo da mandíbula que, embora tratada com enucleação e curetagem apresentou recidiva com um comportamento clínico muito agressivo. Nesse momento, a lesão foi tratada com enucleação cirúrgica e interferon alfa (iniciada 48h após a cirurgia com injeções subcutâneas diárias na dose de 3.000.000 UI/m<sup>2</sup>). Após seis meses, a radiografia panorâmica e a tomografia computadorizada demonstraram regeneração óssea completa. Dentro de oito anos, a paciente não mostrou sinais de recorrência.

## 2.4 Imatinib

O Imatinib (nome comercial: Gleevec) é um inibidor da proteína tirosina kinase, utilizado para tratar leucemia mieloide crônica e tumores gastrointestinais. Estudos realizados sobre o efeito do imatinib nos osteoclastos indicaram uma diminuição dose-dependente do

receptor ativador de fator nuclear (RANK) (DEWAR *et al.*, 2006; FITTER *et al.*, 2008). A expressão de RANK é necessária para dar origem a osteoclastos. Sendo assim, presume-se que o imatinib pode ter um efetivo agente anti osteolítico e que, consequentemente, poderia ser utilizado no tratamento de doenças do tecido ósseo que envolvam intensa atividade osteoclástica, assim como a LCCGs (DE LANGE *et al.*, 2007).

De Lange *et al.* (2009) relataram o caso de uma paciente com LCCG, refratária ao tratamento com com injeções intralesionais de corticóide e injeções subcutâneas de calcitonina. Frente ao contínuo crescimento da lesão, optou-se por outro regime, no qual foi associado imatinib (comprimido de 400mg) ingerido diariamente e associado a injeções semanais de interferon alfa. Em seis meses, a lesão regrediu e houve formação de cortical na periferia da lesão.

## 2.5 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos afetam a reabsorção óssea por inibição direta do metabolismo dos osteoclastos. Uma vez ligados ao osso mineral, os bisfosfonatos são liberados quando o ambiente se torna ácido, tal como nas áreas de reabsorção osteoclástica e permanecem no esqueleto por anos mesmo após o término do tratamento (GOMES *et al.*, 2005; SCHUTZ 2010, VAN BEEK *et al.*, 1998).

Apesar dos poucos casos relatados na literatura, os bisfosfonatos têm sido bastante eficazes em retardar o crescimento das LCCGs diminuindo consideravelmente a morbidade que pode resultar do tratamento cirúrgico dessas lesões (SILVA *et al.*, 2012; LANDESBURG *et al.*, 2009).

Landesberg *et al.* (2009) relataram três casos de LCCGs tratados com bisfosfonatos com diferentes respostas terapêuticas. Apenas no primeiro caso em que foi administrado uma única infusão de 4mg ácido zoledrônico (um tipo de bisfosfonato) a terapia foi completamente bem sucedida. No caso em que o paciente foi tratado com duas infusões intravenosas de 90mg de padrominato (outro tipo de bisfosfonato) com seis meses de intervalo, houve uma redução de 30% da lesão e considerável consolidação das trabéculas ósseas. A paciente foi acompanhada por dois anos após a segunda infusão e dentro deste período de tempo não foi observada nenhuma alteração radiográfica. No terceiro caso, o paciente foi tratado com três doses de 4mg de ácido zoledrônico com intervenções anuais. Esta terapia resultou na

estabilização da lesão, porém não foi observada cura e, por esse motivo, o paciente foi submetido ao tratamento cirúrgico.

Bisfosfonatos são também utilizados para o tratamento da osteoporose, hipercalcemia maligna, doença de Paget e metástases ósseas. Entretanto, essa substância é contra indicada para crianças, pois pode predispor ao desenvolvimento de raquitismo (GOMES *et al.*, 2005; SCHUTZ 2010).

Embora os bisfosfonatos sejam bem tolerados pelo pacientes, a exposição crônica a eles tem sido associada com o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Os fatores predisponentes mais importantes para esta condição são o tipo e a dose total de bisfosfonato e história de trauma local, cirurgia dental ou infecção dental. O risco é substancialmente mais elevado para pacientes que fazem o uso do bisfosfonato ácido zoledrônico e aumenta ao longo do tempo, provavelmente devido à meia-vida longa dessas drogas. O grau de risco para osteonecrose dos maxilares aos que fazem o uso de bisfosfonatos orais do tipo aledronato, para osteoporose é incerto e, por isso, requer monitoração cuidadosa (WOO *et al.*, 2006).

Silva *et al.* (2012) relataram o caso de um paciente com LCCG na mandíbula onde foi associado o tratamento com injeção intralesional de corticóides e administração oral de bisfosfonatos. Neste caso, uma ampola de triancinolona acetônida 40mg/ml foi diluída em 3,6ml de mepivacaína 2%. O paciente recebeu dez injeções, sete das quais foram dadas num período de quinze dias e as outras três restantes ao longo de um mês. O aledronato de sódio (70mg) foi utilizado semanalmente com o intuito de controlar a reabsorção óssea durante o tratamento. Adicionalmente, carbonato de cálcio (500mg) foi administrado diariamente para facilitar a calcificação da lesão. O tratamento foi realizado por sete meses e a regeneração óssea da região ocorreu lenta, mas progressivamente, dentro dos quatro anos subsequentes de acompanhamento.

Chien *et al.* (2015) relataram quatro casos de crianças entre três meses e quinze anos de idade diagnosticados com LCCG e tratados com ácido zoledrônico. No primeiro caso, a paciente apresentava LCCG no arco zigomático esquerdo com extensa infiltração no espaço da órbita e espaços bucais. Ela foi submetida à ressecção cirúrgica parcial, devido à necessidade de preservar estruturas vitais, seguida de quatro doses de 4mg/m<sup>2</sup> de ácido zoledrônico, administrado mensalmente. A paciente não apresentou recidiva dentro dos dois anos de acompanhamento. No segundo caso, a paciente apresentava LCCG na mandíbula e o seu tratamento inicial consistiu em ressecção cirúrgica com margem de



segurança seguida de terapia com interferon alfa por doze meses. Após quatro meses de encerrada a terapia com interferon, imagens radiográficas mostraram recorrência da lesão. Como segunda opção terapêutica, a paciente recebeu 4mg de ácido zelodrônico mensalmente durante três meses. Foi realizado acompanhamento por quatro anos e não houve qualquer evidência radiográfica de recidiva da lesão durante esse período. No terceiro caso, o paciente apresentava Síndrome de Noonan e desenvolveu LCCG na mandíbula. Ele recebeu ressecção cirúrgica seguida de terapia com interferon durante seis meses. Quatro meses após o término da terapia, também notou-se através de imagem radiográfica a recidiva da lesão. A lesão recorrente foi ressecada cirurgicamente e o paciente recebeu 2,5mg de ácido zoledrônico mensalmente durante três meses. Doze meses depois o paciente desenvolveu novo LCCG, porém, na maxila. Considerou-se que poderia ser uma lesão relacionada com a Síndrome de Noonan e não uma recidiva. A lesão da maxila foi tratada apenas com ressecção cirúrgica. Durante seis anos de acompanhamento, o paciente não desenvolveu nova lesão mandibular. No quarto caso, a paciente apresentava LCCG na mandíbula e maxila e mesmo após terapias com interferon e padrominato as lesões continuavam a progredir. Diante disso, a paciente passou a receber seis doses de 4mg/m<sup>2</sup> de ácido zelodrônico administrado mensalmente, porém, a lesão continuou a progredir como evidenciado através de tomografia computadorizada.

## 2.6 Denosumab

Denosumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que inibe a lise óssea pela ligação ao ligante de receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (RANKL), uma proteína essencial para a produção e maturação de células gigantes e osteoclastos. A ligação do denosumab à RANKL inibe a reabsorção óssea não só na remodelação óssea normal, mas também em tumores mediados pela lise óssea (THOMAS *et al.*, 2010).

O denosumab foi desenvolvido e licenciado na América do Norte, Europa e Austrália para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, perda óssea associada à supressão de testosterona no câncer de próstata e para a prevenção de lesões ósseas relacionadas ao câncer em pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos. Devido ao seu modo de ação, há ensaios sendo feitos para explorar a eficácia do denosumab em diversas outras desordens osteolíticas, incluindo o tumor de células gigantes dos ossos (GUPTA *et al.*, 2015).

Uma complicação possível do seu uso é o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, o que tem sido evidenciado em 1,1 a 10,0% dos pacientes tratados de câncer (STOPECK *et al.*, 2009; KHOSLA *et al.*, 2007).

Naidu *et al.* (2014) relataram dois casos de LCCG tratados com denosumab. No primeiro caso, doses de carga de Denosumab (120mg) foram administradas por via subcutânea no 8º e 15º dias do primeiro mês de tratamento, seguidos por doses mensais de 120mg de denosumab. Após seis meses de terapia, observou-se um aumento da radiopacidade na área da lesão e, após um ano, redução da assimetria facial e da mobilidade dental. Dezoito meses após o término do tratamento, uma biopsia incisional mostrou ausência de lesão residual. No segundo caso, a paciente foi diagnosticada com LCCG na parte posterior da mandíbula do lado esquerdo. Para evitar uma ressecção e desarticulação da mandíbula no lado esquerdo, injeções intralesionais de corticóides foram administradas simultaneamente à terapia subcutânea com denosumab. A triancinolona (60mg diluídos em 6ml) foi injetada em quatro doses ao longo de cinco semanas, em múltiplas áreas da lesão. O seu uso foi interrompido na sexta semana devido à resistência da penetração da agulha. Já, o Denosumab foi administrado na dose de 120mg mensais, por nove meses, quando da considerável diminuição da lesão, aumento da radiopacidade, ausência de dor e parestesia, optou-se pela suspensão da medicação. Uma biopsia incisional revelou progressiva regeneração óssea e ausência de lesão residual. A paciente seguiu os seis meses subsequentes sem recidiva e permanece em acompanhamento.

Gupta *et al.* (2015) relaram o caso de um paciente com LCCG que foi tratado inicialmente com seis injeções semanais de corticóide intralesional (20mg de triancinolona por sessão de aplicação), com redução pouco significativa da lesão mesmo após um novo ciclo de medicação com aumento de dose (40mg por semana). Devido a não responsividade ao corticóide intralesional, foi iniciada terapia com injeções subcutâneas de 100 UI de calcitonina por dia. Porém, foi notado um aumento no tamanho da lesão, dor e progressão dos sintomas. Como última alternativa medicamentosa eleita pelo grupo antes da ressecção cirúrgica, optou-se por tratar o paciente com injeções subcutâneas mensais de 120mg de denosumab durante seis meses. A resolução dos sintomas foi observada dentro dos dez primeiros dias após a primeira aplicação e a resolução completa dentro de seis meses (ossificação total da lesão). Após 18 meses que a terapia foi iniciada, foi realizada uma biopsia a qual não demonstrou nenhuma evidência de LCCG residual.

Por fim, serão apresentados dois casos clínicos que exemplificam a problemática da variabilidade de comportamentos clínicos e respostas aos tratamentos relacionadas às LCCGs.



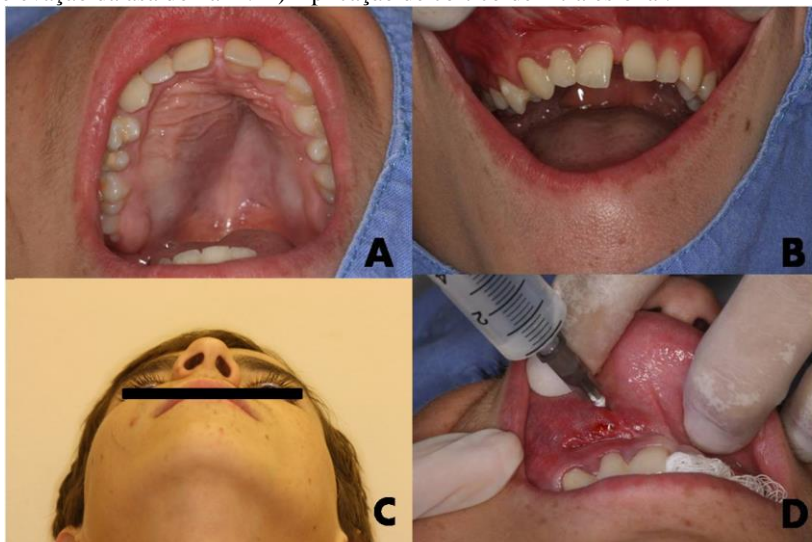
### 3 RELATO DOS CASOS

#### 3.1 CASO CLÍNICO 1

Paciente do sexo masculino, 14 anos de idade, leucoderma, foi encaminhado pela Unidade Básica de Saúde da sua cidade ao Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com o diagnóstico clínico-histopatológico de Lesão Central de Células Gigantes, já estabelecido através de biópsia prévia. O encaminhamento foi realizado para avaliação da lesão em virtude do crescimento da mesma nos três meses subsequentes ao início do tratamento com calcitonina inalatória 200UI, 800mg por dia (uma aplicação em cada narina, duas vezes ao dia). Ao exame físico intra oral, observou-se aumento de volume em região de maxila do lado direito, o qual se estendia do dente 17 ao 21 (Figura 1A), com consistência firme à palpação na vestibular e uma região flutuante por palatal, coloração semelhante a da mucosa, apagamento do fundo de sulco vestibular, deslocamento do dente 11 para posição disto-vestibular (Figura 1B) e aumento de mobilidade deste e dos demais dentes da região. Referiu sentir dor apenas a mastigação. Extra oralmente observou-se aumento de volume em maxila direita, com apagamento do sulco naso-geniano e elevação da asa do nariz (Figura 1C). Ao exame radiográfico, observou-se uma lesão unilocular, radiolúcida, bem delimitada e sem margem esclerótica estendendo-se do 16 ao 21. Nesse momento, foi coletado material por meio de citologia aspirativa para processamento pela técnica de *cellblock*, o qual revelou “lesão composta por tecido conjuntivo e numerosas células gigantes multinucleadas” sugestivo de Lesão Central de Células Gigantes. O material obtido por meio de uma nova biópsia incisional confirmou esse diagnóstico. Os exames sorológicos referentes à Fosfatase Alcalina (324 U/l), Cálcio (9,1mg/dl), Fósforo (6,0 mg/dL), Creatinina (0,7 mg/dL), Hemograma Completo (Hemácias 5,7/ Hemoglobina 15,0 g/dL), Paratormônio (21,4 pg/mL) complementaram a investigação diagnóstica.

Em virtude da discreta involução da lesão durante os três meses de tratamento com Calcitonina, optou-se por associar o uso de corticóide intralesional (5ml de Dexametasona ao longo da periferia da lesão), uma vez por mês, à Calcitonina (spray inalatório) diariamente. Esta frequência mensal deu-se ao fato do paciente morar em uma cidade muito distante de Florianópolis, dificultando os deslocamentos.

**Figura 1** – Aspectos clínicos iniciais do paciente. A) Exame intra oral da consulta inicial mostrando o aumento de volume em maxila do lado direito, se estendendo do dente 17 ao 21. B) Deslocamento dental principalmente do dente 11. C) Exame extra oral mostrando o aumento de volume em maxila direita e elevação da asa do nariz. D) Aplicação de corticóide intralesional.

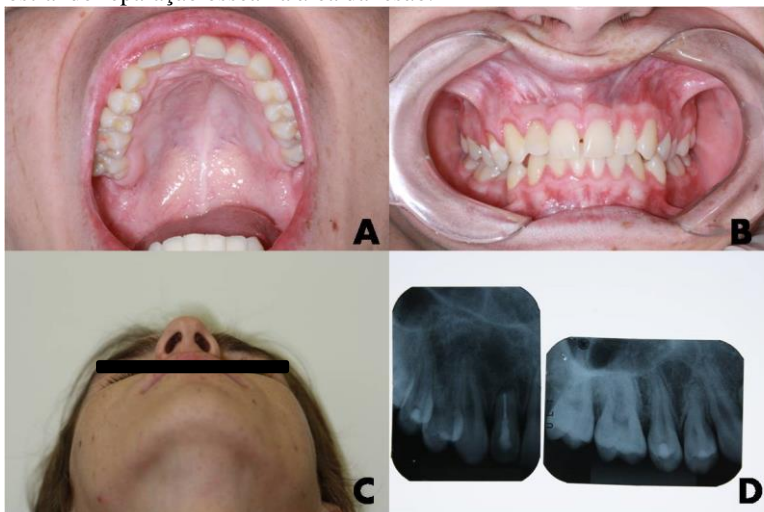


Fonte: Fotos do Ambulatório de Estomatologia/HU.

Ao longo de um período de aproximadamente seis meses, observou-se diminuição lenta e gradativa da lesão, com remissão completa do aumento de volume por vestibular e, apenas, discreto abaulamento por palatal. À palpação, a área da lesão adquiriu consistência óssea, tanto por vestibular quanto por palatal, e os dentes da região apresentavam-se em oclusão e com mobilidade dentro dos padrões de normalidade e discreta assimetria facial. Frente a esse quadro, optou-se pela suspensão da aplicação do corticóide intralesional e foi mantida a calcitonina inalatória 200UI, com quatro aplicações diárias (duas pela manhã e duas a noite). Dois anos após a suspensão da dexametasona, foi obtida a resolução completa da lesão, observada através de tomografia computadorizada de cone beam. Frente a isso, o uso da calcitonina foi também suspenso. Intra oralmente foi possível observar a remissão completa do aumento de volume em maxila direita (Figura 2A) e dentes em oclusão normal (Figura 2B). Extra oralmente observou-se a recuperação da assimetria facial (Figura 3C). As radiografias de controle mostraram a parada do crescimento da lesão,

com a deposição gradativa de tecido mineralizado e remodelação do tecido afetado (Figura 2D). O paciente encontra-se em acompanhamento clínico e radiográfico no Ambulatório.

**Figura 2** – Aspecto clínico e radiográfico do paciente após tratamento da lesão. A) Remissão do aumento de volume em maxila direita. B) Dentes em oclusão normal. C) Recuperação da assimetria facial. D) Radiografias de controle mostrando reparação óssea na área da lesão.



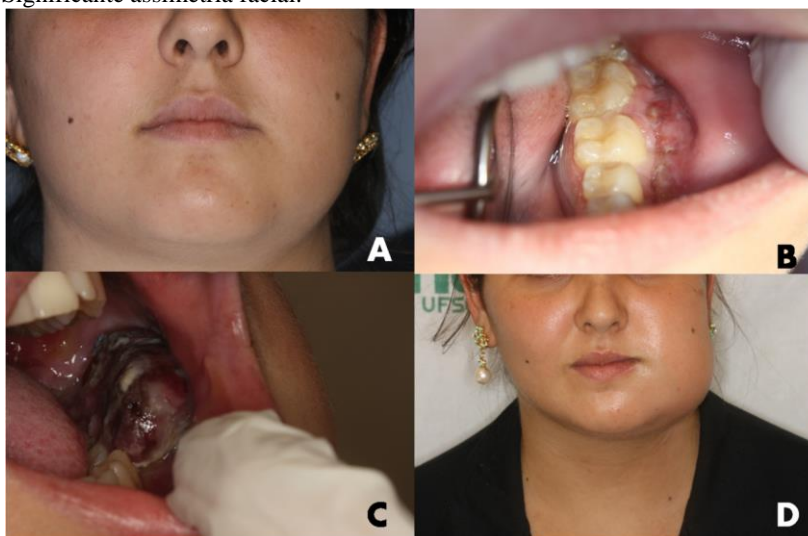
Fonte: Fotos do Ambulatório de Estomatologia/HU.

### 3.2 CASO CLÍNICO 2

Paciente do sexo feminino, 23 anos de idade, leucoderma, compareceu ao Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com queixa de aumento de volume no lado esquerdo da face com diagnóstico histopatológico prévio de Lesão Central de Células Gigantes. A paciente relatou já estar em tratamento, há um mês, com calcitonina inalatória 200UI (Miacalcic), quatro aplicações diárias, duas vezes em cada narina. Ao exame físico extra oral, observou-se discreta assimetria facial (Figura 3A). Intra oral, observou-se apagamento do fundo de sulco vestibular no corpo de mandíbula do lado esquerdo, região dos dentes 34 ao 38, e expansão discreta por lingual (Figura 3B). A lesão de tecidos moles apresentava cor avermelhada e consistência mole, com base óssea à

palpação. Os dentes 36 e 37 apresentavam aumento da mobilidade. Frente ao caso, a paciente foi orientada a continuar o uso da calcitonina inalatória enquanto foi realizada uma nova biópsia incisional e tomografia computadorizada de cabeça e pescoço. O exame anatomopatológico foi confirmatório de Lesão de Células Gigantes e, apesar do uso regular da calcitonina inalatória, observou-se evolução rápida e continua da lesão em um espaço-tempo de apenas um mês. Além do aumento de volume, a mucosa bucal adquiriu coloração arroxeada e superfície irregular (Figura 3C) e a assimetria facial mostrou-se significativamente maior, refletindo, portanto, o crescimento rápido e agressivo da lesão (Figura 3D).

**Figura 3** – Aspecto clínico da paciente na consulta inicial (A e B) e após um mês (C e D). A) Exame extra oral mostrando discreta assimetria facial. B) Lesão em tecido mole e corpo de mandíbula, se estendendo dos dentes 34 ao 38 com grande expansão por vestibular e expansão discreta por lingual. C) Mucosa bucal com aumento de volume, coloração arroxeada e superfície irregular. D) Significante assimetria facial.



Fonte: Fotos do Ambulatório de Estomatologia/HU.

Exames sorológicos foram solicitados (hemograma completo, contagem de plaquetas, proteína C reativa, dosagem de PTH, T3, T4, TSH, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, glicemia em jejum e vitamina D sendo que o valor de PTH estava levemente aumentado (80,1 pg/mL), mas não sendo suficiente para caracterizar Hiperparatireoidismo,



segundo o Serviço de Endocrinologia para a qual a paciente foi referenciada. Os demais exames todos normais.

Frete ao quadro de rápida evolução da lesão, optou-se por reavaliar a conduta clínica e realizar a remoção cirúrgica da lesão (três meses após a primeira consulta) e, até o momento deste procedimento a lesão continuou com crescimento acelerado, estendendo-se, agora, para região anterior de mandíbula, causando parestesia, mobilidade e má-oclusão dental, sangramento ao toque e disfagia, comprovando o crescimento agressivo da lesão. A cirurgia constituiu-se em ressecção parcial de mandíbula com margem cirúrgica e fixação de placa de reconstrução para posterior enxertia óssea e reabilitação com implantes e prótese.

Após a cirurgia, a paciente foi orientada a continuar com o uso da calcitonina spray nasal 200UI, com redução para apenas duas aplicações diárias, por seis meses. O uso do medicamento teve, no entanto, que ser suspenso após oito meses da cirurgia por indicação médica em virtude de uma gravidez. Após nove meses a paciente retornou ao ambulatório relatando estar se sentindo bem, sem dor e apenas com leve desconforto durante a mastigação. Ao exame físico intra-oral, foram observadas mucosas de revestimento normais em cor, continuidade e volume, além de boa higiene bucal (Figura 4A). Ao exame extra oral não foram observadas alterações (Figura 4B).

Onze meses após a remoção cirúrgica da lesão optou-se pela realização de enxerto ósseo com osso doador de crista ilíaca na região e manutenção da suspensão do uso de calcitonina inalatória. A paciente permanece em acompanhamento e não apresenta sinais de recidiva da lesão até o momento, aguardando a reabilitação oral.

**Figura 4** – Aspecto clínico da paciente após remoção cirúrgica da lesão. A) Mucosa de revestimento normal em cor, continuidade e volume. B) Exame extra oral com ausência de alterações.



Fonte: Fotos do Ambulatório de Estomatologia/HU.



## 4 DISCUSSÃO

A origem da LCCG é ainda incerta. Especula-se que essas lesões podem estar relacionadas à causas locais como traumas seguidos de hemorragias intra-ósseas (JAFJE 1953) ou ainda à doenças genéticas como a Neurofibromatose tipo I (ARDEKIAN *et al.*, 1999; BARALLE *et al.*, 2003), síndrome de Noonan (UCAR *et al.*, 1998; LEE *et al.*, 2002) e querubismo (HYCKEL *et al.*, 2005).

A natureza reparadora da LCCG inicialmente descrita por Jaffe (1953) parece não ser cabível para todas as lesões, visto que muitas não têm histórico de trauma ou hemorragias na região e outras tantas tem um comportamento agressivo, com crescimento expansivo e destrutivo, não condizente com uma situação de reparo tecidual (RACHMIEL *et al.*, 2012; TARSITANO *et al.*, 2015; SCHREUDER *et al.*, 2014).

A literatura descreve que as LCCGs são evidenciadas com uma maior frequência em jovens do sexo feminino com menos de 30 anos de idade (JUNDT 2005). Coincidentemente, os dois relatos de casos descritos anteriormente neste trabalho apresentam exatamente esse perfil em relação à faixa etária. Em relação ao fato de as mulheres serem duas vezes mais acometidas que os homens, existem autores que desconfiam que os hormônios femininos possam desempenhar algum papel na etiopatogênese dessa lesão (WHITAKER, BOUQUOT, 1994; WASSAL, JUNIOR 1998). Estrógeno e progesterona são possíveis fatores de influência conhecida em outras lesões vasculares (WHITAKER *et al.*, 1994), mas o papel desses hormônios não está totalmente elucidado.

A mandíbula é duas vezes mais afetada que a maxila, sendo que as lesões frequentemente cruzam a linha média na região anterior. Porém, quando a maxila é afetada, a lesão pode se expandir mais facilmente devido à menor densidade do osso maxilar e sua fina cortical (RAWASHDEH *et al.*, 2006). Nos casos relatados neste trabalho, o primeiro afetou a maxila e o segundo a mandíbula, sendo que apenas o primeiro caso cruzou a linha média.

Apesar de a LCCG ser de natureza benigna, seu comportamento pode ser agressivo ou não, de acordo com suas manifestações clínicas (CHUONG *et al.*, 1986). Observar esses aspectos é fundamental para determinar a abordagem terapêutica mais adequada para cada caso (CHIEN *et al.*, 2015). Lesões agressivas caracterizam-se por sinais e sintomas exacerbados como dor, dormência, crescimento rápido, perfuração da cortical óssea e reabsorção radicular. Além disso, apresentam baixa resposta aos tratamentos medicamentosos (DE

LANGE *et al.*, 1999), assim como podemos observar no Caso Clínico 2, no qual a paciente apresentou lesão com crescimento exacerbado, estendendo-se da região posterior para região anterior de mandíbula em poucas semanas, além de causar parestesia, mobilidade e má-oclusão dental, sangramento ao toque e ser refratária ao tratamento medicamentoso (calcitonina). Em contra partida, lesões não agressivas caracterizam-se por terem crescimento lento, menor grau de destruição óssea (CARLOS, SEDANO 2002; FARRIER *et al.*, 2006) e menor incidência de mobilidade dental, reabsorção radicular ou perfuração da cortical óssea (GUNGORMUS 2003; KAFFE 1996), além de apresentarem boa resposta aos tratamentos medicamentosos (DE LANGE *et al.*, 2007) e menor índice de recidiva quando removidas cirurgicamente (CHUONG *et al.*, 1986). Esse perfil clínico mais indolente e bem responsivo ao tratamento medicamentoso foi exatamente condizente com o do Caso Clínico 1, descrito anteriormente.

Tal qual o comportamento clínico, os aspectos radiográficos das LCCGs também não são patognomônicos. Sendo assim, podem levar ao profissional a propor diversas hipóteses de diagnóstico, dentre elas, o tumor marrom do hiperparatireoidismo, o querubismo, ameloblastomas, mixoma odontogênico, displasia fibrosa e cisto ósseo aneurismático. Isso deixa claro que não é possível realizar o diagnóstico de LCCG apenas com os achados radiográficos, mas sim com a correlação deles com os dados clínicos e histopatológicos.

Além disso, sabe-se que o tumor marrom do hiperparatireoidismo e a LCCG são indistinguíveis histologicamente, e, por isso, faz-se necessário a requisição desses exames sorológicos após o resultado da biópsia incisional para realizar o diagnóstico diferencial. O hiperparatireoidismo está associado com aumento dos níveis de cálcio, fosfatase alcalina e paratormônio e diminuição do nível de fósforo, ao passo que na presença de LCCG os níveis se encontram normais (AUCLAIR *et al.*, 1988).

Na síndrome de Noonan, há presença de múltiplas lesões de células gigantes, além de outras características como baixa estatura, pescoço alado, cúbito valgo, estenose pulmonar, múltiplos nevos, pouca inteligência, hipertelorismo ocular e orelhas anguladas. No querubismo as lesões são comumente multiloculares e bilaterais na parte posterior da mandíbula e maxila e acometem uma faixa etária jovem (idade entre um e quatro anos) com alargamento simétrico e progressivo dos maxilares até a puberdade. A partir desta fase, cessam o crescimento e, na maioria dos casos até envolvem naturalmente (CURTIS, WALKER 2005; KANG, KIM 2010). A neurofibromatose tipo I é caracterizada pela

presença de máculas café com leite, neurofibromas periféricos, nódulos de Lisch (harmartomas da íris), sardas na região axilar, displasia óssea, glioma óptico e um parente de primeiro grau com neurofibromatose tipo I (VAN DAMME PhA, MOOREN REC 1994). Tem sido descrita uma associação entre a neurofibromatose tipo I com a presença de múltiplas LCCGs (KRAMMER *et al.*, 2003).

Quando as LCCG são comparadas ao tumor de células gigantes (TCG), pode-se dizer que este último é extremamente raro, ocorre em uma faixa etária um pouco mais velha, pode acometer tanto tecidos duros quanto moles, é geralmente doloroso, possui as margens radiográficas indefinidas e tem uma taxa de recorrência maior. Ademais, vale ressaltar que o TCG é uma neoplasia benigna verdadeira, ou seja, que apresenta um potencial de crescimento contínuo e autônomo. Por fim, histologicamente, o TCG é composto por um lençol de células ovóides semelhantes à histócitos entremeado às células gigantes. Já, a LCCG, além de possuir um estroma de tecido conjuntivo fibroso com células gigantes, tem ausência das células ovóides e apresenta, com muita frequência, áreas de formação osteóide (MILORO, QUINN 1995; AUCLAIR *et al.*, 1988; LEWIS *et al.*, 2005; JUNDT *et al.*, 2005b).

A abordagem terapêutica para o tratamento das LCCGs mais adequada é amplamente discutida na literatura. A modalidade a ser escolhida depende de diversos fatores tais como tamanho, localização e agressividade da lesão. Outros fatores importantes na escolha de determinada forma de tratamento são a duração, o custo e o grau de colaboração do paciente (ABDO *et al.*, 2005; NAIDU *et al.*, 2014; ALLON *et al.*, 2009).

A maioria dos casos de LCCGs são tratados cirurgicamente através de curetagem (com ou sem osteotomia periférica) ou ressecção radical (BAITANEH *et al.*, 2002; KRUSE-LOSLER *et al.*, 2006). A curetagem cirúrgica, embora menos invasiva, apresenta uma taxa de recorrência que pode chegar até 72% (DE LANGE *et al.*, 2007). Diversos autores afirmam que o tratamento cirúrgico de ressecção com margem traz um melhor prognóstico para o paciente acometido e que é o comportamento da lesão que determinaria o quão invasiva é a intervenção de escolha (CHUONG *et al.*, 1986, BAITANEH *et al.*, 2002). Isso reduziria a taxa de recorrência (4% a 20%) (CHUONG *et al.*, 1986; BAITANEH *et al.*, 2002), no entanto, claramente aumenta o número de sequelas aos pacientes tornando inevitável o surgimento de grandes defeitos na face do paciente, perda de dentes, problemas funcionais, estéticos e psicológicos.

Chuong *et al.* (1986) e Baitaneh *et al.* (2002) sugeriram que tumores agressivos, com presença de dor, crescimento rápido e assimetria facial ou perfuração da cortical devam ser tratados sempre com ressecção em bloco.

Outros autores já preferem ter uma abordagem cirúrgica mais conservadora e, mesmo nos casos agressivos, optar por fazer um acompanhamento rigoroso de cada caso. Um estudo de 2006 avaliou informações de 26 pacientes com LCCG, sendo 10 desses agressivos. A maioria dos casos foi tratada com enucleação ou curetagem (5 casos) ou curetagem com osteotomia periférica (20 casos), e apenas 1 caso foi necessário a ressecção em bloco. Três casos, dentre as lesões agressivas, apresentaram recidiva (KRUSE-LOSLER *et al.*, 2006).

Os tratamentos com medicações como a calcitonina, injeções intralesionais de corticosteróides, interferon alfa, imatinib, bisfosfonatos e denosumab podem ser citados como exemplos de terapias alternativas aos procedimentos cirúrgicos mais invasivos e mutilantes (ALLON *et al.*, 2009; SEZER *et al.*, 2005; SCHUTZ *et al.*, 2010; DE LANGE *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2012, GUPTA *et al.*, 2015).

A calcitonina é uma das terapias que, de acordo com a literatura, tem mostrado resultados positivos (ALLON *et al.*, 2009). Injeções subcutâneas diárias de 100 UI de calcitonina e uso de spray nasal são as formas de administração comumente utilizadas, sendo que no caso de spray nasal, uma dose mais elevada é necessária (200 UI). De acordo com Pogrel (2003), a absorção do medicamento na forma de spray fica comprometida variando de 20% a 100%.

A tolerância ao tratamento com calcitonina é baixa, pois traz desconforto e tem longa duração. Durante o tratamento, alguns efeitos colaterais podem ser encontrados, que variam entre tonturas, rubor, náusea, diarreia e uma interação com o paratormônio pode levar a efeitos sobre o cálcio e metabolismo ósseo. Embora o spray nasal elimine a maioria dessas complicações, muitos pacientes são incapazes de tolerar esses efeitos colaterais. E, no caso da eleição pelas injeções subcutâneas, o paciente irá receber doses diárias, fato que não é muito tolerado por muitas pessoas (POGREL *et al.*, 1997; DE LANGE *et al.*, 1999).

Quanto ao tempo de administração, não existe na literatura um parâmetro mínimo ou máximo de duração para o tratamento com calcitonina, porém há relatos de que pacientes que inicialmente responderam favoravelmente à calcitonina apresentaram uma redução nesta resposta com o tempo. Uma possível explicação seria um aumento da atividade osteoclástica em virtude da diminuição do número de

receptores para calcitonina (LANGE *et al.*, 2006), porém os mecanismos específicos que levam a essa diminuição ainda são desconhecidos. Curiosamente, alguns estudos descobriram que lesões refratárias a curetagem cirúrgica (ou seja, agressivas), responderam bem ao tratamento com calcitonina, enquanto que lesões menos agressivas nem sempre responderam (VERED *et al.*, 2006). Além disso, o efeito da calcitonina pode ser imediato em alguns pacientes e retardado em outros (VERED *et al.*, 2006; LANGE *et al.*, 2006). A razão para essas diferenças não é clara.

Harris (1993) foi o primeiro autor a apresentar a administração diária de injeções subcutâneas de calcitonina e a remissão completa de das lesões em três dos quatro pacientes foi obtida. Pogrel (2003) obteve sucesso em oito de nove pacientes tratados com injeções subcutâneas de calcitonina e o único paciente tratado com spray nasal não obteve sucesso, devido a pouca adesão ao tratamento. Isso mostra que a adesão do paciente à terapia é de suma importância. De Lange *et al.* (1999) e Allon *et al.* (2009) obtiveram sucesso no tratamento de todos os pacientes tratados com calcitonina spray nasal.

Em contraste com os resultados positivos obtidos na literatura, nenhum dos pacientes dos dois Casos Clínicos anteriormente relatados respondeu com sucesso ao tratamento apenas com calcitonina spray nasal. Mesmo com o uso da mesma, ambas as LCCGs continuaram a progredir, sendo necessário partir para uma terapia combinada com injeções intralesionais de corticosteróide associadas à calcitonina spray nasal no Caso 1 e ressecção cirúrgica no Caso 2, devido à maior agressividade da lesão deste último.

O tratamento para LCCG com injeção intralesional de corticóide também pode ser utilizado como uma alternativa à cirurgia. Sua administração é preconizada por diversos autores (JACOWAY *et al.*, 1988; KURTZ *et al.*, 2001; SEZER *et al.*, 2005; KERMER *et al.*, 1994). Essa forma de terapia apresenta muitas vantagens, dentre elas: procedimento possui uma natureza menos invasiva, pois a fina cortical resultante da expansão da lesão é facilmente perfurada pela agulha, baixo custo para o paciente e baixo risco pelo fato de ser administrada localmente (em relação aos outros tipos de tratamento). Além disso, se houver necessidade, pode-se tratar a lesão cirurgicamente mais tarde (KURTZ *et al.*, 2001).

O uso de injeções intralesionais de corticóides é preferível para alguns autores, pois podem atingir concentração elevada e diretamente no tecido, diminuindo os efeitos colaterais da medicação (TERRY, JACOWAY 1994). Seis injeções são o regime de tratamento mais

comum, porém casos com até 20 injeções intralesionais são relatados (CARLOS, SEDANO 2002).

O uso de corticóides é, no entanto, contra indicado para pacientes com diabetes mellitus, úlcera péptica, infecção local ou comprometimento do sistema imune (CARLOS, SEDANO 2002).

Dentre os corticóides mais utilizados para o tratamento nos artigos revisados pode-se citar a triancinolona acetônida (10mg/ml ou 40mg/ml) (SEZER *et al.*, 2015; KERMER *et al.*, 1994) e a triancinolona hexacetônida (20mg/ml) (NOGUEIRA *et al.*, 2010). Ambas mostraram eficácia similar. As injeções foram realizadas com intervalo de uma semana ou realizadas duas vezes na mesma semana.

Embora alguns autores não tenham obtido sucesso ao utilizar essa forma de tratamento (SCHUTZ *et al.*, 2010), a maioria dos estudos têm relatado a resolução completa das lesões (KERMER *et al.*, 1994; TERRY, JACOWAY *et al.*, 1994; SEZER *et al.*, 2005).

Apesar da maioria dos os artigos encontrados na literatura utilizarem injeção intralesional do corticóide triancinolona (glicocorticóide) (SEZER *et al.*, 2015; KERMER *et al.*, 1994; NOGUEIRA *et al.*, 2010), nos dois casos anteriormente relatados, o corticóide utilizado foi a dexametasona (glicocorticóide), pois é a única opção de glicocorticóide fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ao Hospital Universitário. Ademais, parece que a dexametasona tem ação mais prolongada e potência mais elevada do que a triancinolona (KATZ 2004).

A terapia com interferon alfa também tem sido relatada na literatura como uma boa opção de tratamentos das LCCGs, no entanto, a sua eleição estaria mais restrita aos casos refratários ao tratamento medicamentoso com calcitonina ou corticóides (SCHUTZ *et al.*, 2010) ou ao cirúrgico (KABAN *et al.*, 1999, 2002, 2007, COLLINS 2000; SCHUTZ *et al.*, 2010; TARSITANO *et al.*, 2015) em virtude dos seus efeitos colaterais (GOLDMANN *et al.*, 2005).

A eficácia do uso do interferon alfa no tratamento das LCCGs tem sido atribuída à supressão da angiogênese provocando uma redução na evolução da lesão e, ainda, indução à diferenciação das células-tronco mesenquimais em osteoblastos, estimulando, portanto, a subsequente formação de osso (ABUKAWA *et al.*, 2006).

Onde a cirurgia é conservadora, injeções subcutâneas diárias de interferon alfa (3 milhões de unidade/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal) podem ser tentadas como adjuvantes devido à sua propriedade anti-angiogênica, porém os efeitos colaterais podem limitar sua utilidade (KABAN *et al.*, 2007).



Ademais, alguns autores defendem que o interferon administrado como monoterapia pode não inibir a proliferação de células das LCCGs necessitando, portanto, ser associado à cirurgia (LANGE *et al.*, 2007). Enquanto isso, outros autores relatam casos em que foi obtida remissão completa da lesão apenas com injeções subcutâneas de interferon e sem cirurgia adicional (COLLINS 2000).

O Imatinib pode ser utilizado associado ao interferon, principalmente como alternativa após o insucesso inicial do tratamento com outros medicamentos, como a calcitonina e a injeção intralesional de corticóide. Porém, mesmo sendo uma terapia promissora, além do custo elevado, foi encontrado apenas um relato de caso na literatura no qual foi utilizado o imatinib para tratamento das LCCGs, sendo que o mesmo foi associado ao interferon alfa (LANGE *et al.*, 2009).

Nos últimos anos, surgiram também novos tratamentos para as LCCGs mais focados na inibição da diferenciação e proliferação de osteoclastos. Dentre eles podemos destacar o uso de bisfosfonatos (SILVA *et al.*, 2012; LANDESBURG *et al.*, 2009).

Esses medicamentos foram desenvolvidos para o tratamento da reabsorção óssea e de doenças metastáticas em osso em condições como a doença de Paget, múltiplos mielomas, metástases de câncer de mama e osteoporose. Nesses casos, os bisfosfonatos, restauram a densidade do osso mineral e reduzem a incidência de fratura, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (BI *et al.*, 2010).

Para o tratamento de LCCG dos maxilares, os bisfosfonatos têm apresentado respostas variáveis (LANDESBURG *et al.*, 2009). Mas esses mesmos autores usam doses e tempo de aplicação diferentes para cada paciente, o que torna difícil tomar conclusões mais acuradas acerca da sua eficácia.

Landesberg *et al.* (2009) sugeriram que bisfosfonatos podem ser úteis na terapia primária ou adjuvante para o tratamento da LCCGs. Outros autores já acreditam que a terapia combinada de injeções intralesionais de corticosteróides com infusão oral de bisfosfonatos seria o mais indicado (SILVA *et al.*, 2012). Esses autores defendem que os corticóides diminuem o nível de cálcio no sangue pela supressão na absorção de cálcio pelo intestino, assim como diminuem a atividade da vitamina D e a reabsorção de cálcio nos túbulos renais. Nesses casos eles indicam o uso de carbonato de cálcio foi administrado para facilitar a calcificação da lesão.

A utilização de bisfosfonatos em crianças é questionada devido aos seus efeitos na supressão da modelação e remodelação óssea e conseqüente possível retardamento do crescimento do esqueleto

(BACHRACH, WARD 2009). No entanto, estudos mais recentes com bisfosfonato de uma geração mais avançada, como o ácido zoledrônico, apontam que os bisfosfonatos podem ser uma opção razoável para crianças com LCCG que se apresentaram refratárias à outras terapias de primeira escolha (CHIEN *et al.*, 2015). Claramente, estudos adicionais devem ser realizados para avaliar complicações a longo prazo.

Em contraste com os bisfosfonatos, os quais se ligam a matriz de osso mineralizado, o denosumab bloqueia a ativação do receptor mediado por osteoclastos e não tem afinidade pela matriz óssea. A maior diferença entre o denosumab e os bisfosfonatos é que a maioria dos efeitos anti-reabsortivos do denosumab deve se dissipar no prazo de seis meses após a interrupção do tratamento. Já os bisfosfonatos são depositados no osso e acumulam-se com uma meia-vida superior a 10 anos (LANDSBERG *et al.*, 2009).

Em 2014, Naidu *et al.* relataram dois casos de LCCG com resolução total após o início da terapia com denosumab. Porém, há de se considerar que em um dos casos o paciente já havia recebido injeções prévias intralesionais de triancinolona. De maneira similar, Gupta *et al.*, 2015 também relataram o sucesso do tratamento de uma paciente com LCCG não responsiva tanto ao tratamento com injeções intralesionais de triancinolona quanto à injeções subcutâneas calcitonina.

Uma importante consideração para os pacientes que fazem uso do denosumab é que, assim como os bisfosfonatos, ele também pode induzir a osteonecrose dos maxilares. Estudos têm mostrado que a extração dental é um importante fator de risco para osteonecrose nesses casos, sendo necessária uma avaliação odontológica completa antes de iniciar o uso de qualquer medicação anti reabsortiva (STOPECK *et al.*, 2010; FIZAZI *et al.*, 2011; HENRY *et al.*, 2011).

Em suma, diferentes respostas aos diferentes tratamentos propostos para as LCCGs dificultam a escolha de um protocolo específico para a maioria dos casos e torna ainda mais desafiador o manejo clínico dessas lesões.

## 5 CONCLUSÃO

Devido à semelhança da LCCG com outras doenças, é indispensável avaliar um conjunto de informações obtidas através de uma boa anamnese, exame clínico, exames complementares de imagem como radiografias e/ou tomografia computadorizada, exames histopatológicos e exames sorológicos para seu diagnóstico correto e diferencial.

Na experiência clínica dos profissionais da saúde que trabalham com esses casos, é comum encontrar relatos de lesões agressivas bem responsivas a tratamentos mais conservadores assim como, casos de LCCG aparentemente indolentes, mas que são resistentes aos mesmos.

Esse comportamento controverso das LCCGs torna a escolha de um protocolo de tratamento extremamente difícil e dependente das particularidades de cada caso, como a agressividade da lesão, a idade do paciente, os efeitos colaterais imediatos e a longo prazo, custo, acesso e adesão do paciente ao tratamento proposto.

Apesar do tratamento cirúrgico ainda ser uma opção de primeira escolha para alguns autores, as terapias medicamentosas com calcitonina, corticóides, interferon alfa, imatinib, bisfosfonatos e denosumab, têm obtido ótimos resultados tanto como terapia única quanto combinadas entre si ou com a cirurgia.

O tratamento combinado medicamentoso e cirúrgico parece ser vantajoso para lesões agressivas, de modo a reduzir o tamanho da lesão e minimizar assim os danos estéticos e funcionais causados por uma extensa ressecção.

Em relação ao tratamento medicamentoso isolado, a injeção intralesional de corticóide parece ser uma opção segura e com menores efeitos colaterais, provavelmente devido ao fato de ser administrada localmente ao invés de sistemicamente como muitos outros medicamentos relatados.

É indispensável uma abordagem multidisciplinar tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento das LCCGs. Dentre estes profissionais podemos citar os cirurgiões-dentistas (clínico geral, estomatologista, patologista bucal, cirurgião bucomaxilofacial), médicos (principalmente endocrinologista), psicólogos e fonoaudiólogos (em casos que necessitem restabelecimento da função após ressecções cirúrgicas).

É, portanto, justamente pelas razões supracitadas que entendemos que se faz necessário um maior estudo acerca dos diferentes comportamentos clínicos das LCCG assim como das possibilidades

diagnósticas e terapêuticas dessas lesões de modo a proporcionar um tratamento com menores prejuízos e melhor prognóstico aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

ABDO, E. et al. Treatment of a central giant cell granuloma with intralesional corticosteroid. **Journal of Oral and Maxillo Facial Surgery**. v. 43, n. 1, p. 74-76, 2005.

ALLON, D.M. et al. Central giant cell lesion of the jaw: nonsurgical treatment with calcitonin nasal spray. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics**. v. 107, n. 6, p. 811-18, 2009.

ARDEKIAN, L. et al. Bilateral centralgiant cell granulomas in a patient with neurofibromatosis: reportof a case and review of the literature. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 57, n. 7, p. 869-72, 1999.

AUCLAIR, P.L. et al. Clinical and histomorphologic comparison of central gaint cell granuloma and giant cell tumor. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**. v. 66, n. 2, p. 197-208, 1988.

AUSTIN, L.T. et al. Giant-cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**. v. 12, p. 1285-95, 1959.

AZRIA, M. **The calcitonines, physiology and pharmacology**. London, Karger, 1989.

BACHRACH, L.K.; WARD, L.M. Clinical review: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 94, p. 400-09, 2009.

BARALLE, D. et al. Different mutations in the NF1 gene are associated with neurofibromatosis Noonan syndrome. **American Journal of Medical Genetics**. v. 119, p.1-8, 2003.

BATAINEH, A.B. et al. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 60, n. 7, p. 756-61, 2002.

BI, Y. et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. **American Journal of Pathology**. v. 177, n. 1, p.280-90, 2010.

BODY, J.J. et al. Treatment with steroids of a giant cell granuloma of the maxilla. **Journal of Surgical Oncology**. v. 16, p. 7-13, 1981.

BOEDEKER, C.C. et al. Giant cell reparative granuloma of the temporal bone: a case report and review of the literature. **Ear, Nose & Throat Journal**. v. 82, n. 12, p. 926-9, 2003.

CARLOS, R.; SEDANO, H.O. Intra-lesional corticosteroids as an alternativetreatment for central giant cell granuloma. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics**. v. 93, n. 2, p. 161, 2002.

CHAMBERS, T. et al. The effects of calcium regulating hormones on bone resorption by isolated human osteoclastoma cells. **Journal of Pathology**. v. 145, n. 4, p.297-305, 1985.

CHIEN, M.C. et al. Zoledronic Acid for the Treatment of Children With Refractory Central Giant Cell Granuloma. **Journal of Pediatric Hematology & Oncology**. v.37, n.6, p.399-401, 2015.

CHUONG, R. et al. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 44, n. 9, p. 708-13, 1986.

COLLINS, A. Experience with anti-angiogenic therapy of giant cell granuloma of the facial bones. **Ann Roy Australian Coolege Dental Sugery**. v.15, p.170-75, 2000.

CURTIS, N.J.; WALKER, D.M. A case of aggressive multiple metachronous central gaint cell granulomas of the jaws: differential diagnosis and management options. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 34, n.7, p.806-08, 2005.

DE LANGE, J. et al. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 28, n. 5, p. 372, 1999.

DE LANGE, J. et al. Limited regression of central giant cell granuloma by interferon alpha after failed calcitonin therapy: a report of 2 cases. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 35, p.865-869, 2006.

DE LANGE, J. et al. Central giant cell granuloma of the jaw: A review of the literature with emphasis on therapy options. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics**. v. 104, p. 603, 2007.

De LANGE J. et al. Regression of central giant cell granuloma by a combination of imatinib and interferon: a case report. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**. v.47, p.59-61, 2009.

DE LANGE J.; VAN DEN AKKER H.P. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology &Endodontics**. v.99, p. 464-470, 2005.

DEWAR AL. et al. Imatinib as a potential antiresorptive therapy for bone disease. **Blood**. v. 107, n. 11, p.4334–4337, 2006.

FARRIER, S.L. et al. A 10-year review of the occurrence and treatment of central giant cell granuloma, in a district general hospital. **Journal of Oral Pathology Medicine**. v.35, p. 332, 2006.

FICARRA, G. et al. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: a clinicopathologic and cytometric study. **Oral Surgery, Oral Medicine &Oral Pathology**. v.64, n. 1, p.44-49, 1987.

FITTER S. et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. **Blood**. v.111, n. 5, p.2538–47, 2008.

FLANAGAN, A. et al. The multinucleate cells in the giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts. **Cancer**. v. 62, n. 6, p. 1139-1145, 1988.

GOLDMAN, K.E. et al. Complications of alphainterferon therapy for aggressive giant cell lesion of the maxilla. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology &Endodontics**. v. 100, n. 6, p. 285-291, 2005.

GOLDRING, S.R. et al. Human giant cell tumors of bone: Identification and characterization of cell types. **Journal of Clinical Investigation**. v. 79, n. 2, p. 483, 1987.

GOMES, A.C.A. et al. Granuloma central de células gigantes: relato de caso. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxillo-Facial**. v. 4, n.2, p.91-95, 2004.

GOMES, A.C.A. et al. Tratamento do granuloma central de células gigantes. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxillo-Facial**. v. 5, n. 2, p. 9-18, 2005.

GUNGORMUS M.; AKGULHM. Central giant cell granuloma of the jaws: A clinical and radiologic study. **Journal Contemporary Dental Practice**. v. 4, p. 87, 2003.

GUPTA, B. et al.; SINGH J. A novel approach to the management of a central giant cell granuloma with denosumab: A case report and review of current treatments. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**. v. 43, n. 7, p. 1127-32, 2015.

HARRIS, M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. **Brazilian Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v.31, n. 2, p. 89-94, 1993.

HYCKEL, P. et al. Cherubism—new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences. **Journal of Cranial-Maxillofacial Surgery**. v. 33, n. 1, p. 61-68, 2005.

IIDA, S. et al. Human calcitonin has the same inhibitory effect on osteoclastic bone resorption by human giant tumor cells as salmon calcitonin. **Calcified Tissue International**. v. 59, p. 100-04, 1996.

ITONAGA, I. et al. Cellular mechanisms of osteoclast formation and lacunar resorption in giant cell granuloma of the jaw. **Journal of Pathology Medicine**. v. 32, p. 224, 2003.

JACOWAY, J.R. et al. Central giant cell granuloma - an alternative to surgical therapy. **Oral Surgery**. v. 5, p. 572, 1988.



JAFFE, H.L. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. **Oral Surgery**. v. 6, n. 1, p. 159-75, 1953.

JUNDT G. Central Giant cell lesion, in: L. Barnes, J.W. Eveson, P.A. Reichart, D. Sidransky (Eds.), **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**, IARC Press, Lyon, 2005a, p. 324-25.

JUNDT, G. et al. Benign tumors of bone and cartilage, in: L. Barnes, J.W. Eveson, P.A. Reichart, D. Sidransky (Eds.), **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**, IARC Press, Lyon, 2005b, p. 53

KABAN, L.B. et al. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. **Pediatrics**. v. 103, p. 1145-49, 1999.

KABAN, L.B. et al. Antiangiogenic therapy for the management of aggressive giant cell lesions of the jaws. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 64, p.41-42, 2006.

KABAN, L.B. et al. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 60. n. 10, p. 1103-1111, 2002.

KABAN, L.B. Biomedical technology revolution: opportunities and challenges for oral and maxillofacial surgeons. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 31, p. 1-12, 2002.

KAFFE, I. et al. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics**. v. 81, n. 6, p. 720, 1996.

KANG, M.S.; KIM, H.J. Multiple synchronous central giant cell granuloma of the maxillofacial region: a case report. **Journal of Korean Society of Radiology**. v.62, p. 11-15, 2010.

KATZ, P. Glucocorticosteroids in relation to inflammatory disease. **Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine.** ed.22, p. 152-55, 2004.

KHOSLA, S. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **Journal of Bone and Mineral Research.** v. 22, n, 10, p. 1479, 2007.

KERMER, C. et al. Local injection of corticosteroids for central giant cell granuloma: A case report. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery.** v. 23, p.366-68, 1994.

KRAMMER, U. et al., Neurofibromatosis 1: a novel NF1 mutation in an 11-year-old girl with a giant cell granuloma. **Journal Child Neurology.** v. 18, n. 5, p. 371-73, 2003.

KRUSE-LOSLER, B. et al. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radi-ologic, and histopathologic study of 26 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics.** v.101, n. 3, p.346-54, 2006.

KURTZ, M. et al. Treatment of a central giant cell lesion of the mandible with intralesional glucocorticosteroids. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics.** v. 91, n. 6, p. 636, 2001.

LANDESBURG, R. et al. Alternative indications for bisphosphonate therapy. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery.** v. 67, p. 27, 2009.

LEE, J.S. et al. Phenotypic and genotypic characterization of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery.** v. 60, n. 1, p. 57, 2002.

LEWIS, G. et al. Giant cell tumor, in: L. Barnes, J.W. Eveson, P.A. Reichart, D. Sidransky (Eds.), **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**, IARC Press, Lyon, p.159, 2005.

MARX, R.E.; STERN, D. Oral and maxillofacial pathology: A rationale for diagnosis and treatment. **Quintessence**. Chicago, p. 783–89, 2003.

MILORO, M.; QUINN, P.D. Synchronous central giant cell lesions of the jaws: report of a case and review of the literature. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 53, n. 11, p. 1350-55, 1995.

MOTAMEDI, M.H. et al. Peripheral and central giant cell granulomas of the jaws: A demographic Study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics**. v. 103, n. 6, 2007.

NAIDU, A. et al. Denosumab for Central Giant Cell Granuloma. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 72, n. 12, p. 2469-84, 2014.

NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral**, 2 ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, p. 522-25, 2004.

NOGUEIRA, R.L. et al. Injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21cases. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 39, p. 1204-10, 2010.

PADMAVATHI-DEVI, C. et al. Central giantcell granuloma of maxilla: a case report. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**. v.65, n. 1, p. 192-94, 2013.

POGREL, M. A. et al. Calcitonin Treatment for Central Giant Cell Granulomas of the Mandible: Report of Two Cases. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 57, n. 7, p. 848-53, 1999.

POGREL, M.A. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 61, n. 1, p. 649, 2003.

POTTER, B.J.; TINER, B.D. Central giant cell granuloma. Report of a case. **Oral Surgery, Oral Medicine & Oral Pathology**. v. 75, n. 3, p.286-89, 1993.

RAWASHDEH, M.A. et al. Long-term clinical and radiological out-comes of surgical management of central giant cell granuloma of the maxilla. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 35, n. 1, p.60-66, 2006.

SCHÜTZ, M.D. et al. Aggressive central giant cell granuloma of the mandible. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 68, n. 10, p. 2537-44, 2010.

SEZER, B. et al. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma: a case report and review of the literature. **Turk Journal of Pediatrics**. v. 47, n. 1, p. 75–81, 2005.

SILVA, N.G. et al. Treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. **Head & Face Medicine**. v.8, p. 23, 2012.

STOPECK, A.T. et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: Results of a randomized phase 3 study. **European Journal of Cancer Supplements**. v. 7, p.2, 2009.

TARSITANO, A. et al. Central Giant Cell Granuloma of the Mandible Treated With Conservative Surgical Enucleation and Interferon- $\alpha$ -2a: Complete Remission With Long-Term Follow-Up. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 73, n. 11, p. 2149-54, nov. 2015.

TERRY, B.C.; JACOWAY, J.R. Management of central giant cell lesion: an alternative to surgical therapy. **Oral Maxillofacial Surgery Clinics of North America**. v. 6, p. 579-600, 1994.

THOMAS, D. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. **Lancet Oncology**. v. 11, n.3, p. 275-80, 2010.

TOSCO, P. et al. Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: a review of 18 cases. **Journal of Cranio Maxillofacial Surgery**. v. 37, n. 7, p. 380-87, 2009.

UCAR, B. et al. Noonan syndrome associated with central giant cell granuloma. **Clinical Genetics**. v. 53, n. 5, p.411-14, 1998.

USTUNDAG, E. et al. Central giant cell granuloma. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. v.65, n. 2, p. 143, 2002

VAN BEEK, E.R. et al. Binding and antiresorptive properties of heterocycle-containing bisphosphonate analogs: Structure-activity relationships. **Bone**. v. 23, p. 437, 1998.

VAN DAMME PhA.; MOOREN REC. Differentiation of multiple giant cell lesions, Noonan-like syndrome, and (occult) hyperparathyroidism. Case report and review of the literature. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v.23, p.32-36, 1994

VAN DER WAAL, I. **Diseases of the jaws, diagnosis and treatment**. Copenhagen, Munksgaard, p. 55-60, 1991.

VERED, M. et al. Immunohistochemical expression of glucocorticoid and calcitonin receptors as a tool for selecting therapeutic approach in central giant cell granuloma of the jawbones. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**. v. 35, p. 756-770, 2006.

WALDRON, C.A.; SHAFER, W.G. The central giant cell reparative granuloma of the jaws: An analysis of 38 cases. **American Journal of Clinical Pathology**. v. 45, n. 4, p.437, 1966.

WASSAL, T.; JUNIOR, V. Q. G. Granuloma Central de Células Gigantes: Relato de um caso. **Arquivos em Odontologia**. v. 34, p. 5-10, 1998.

WHITAKER, S.B. et al. Identification and semiquantification of estrogen and progesterone receptors in pyogenic granulomas of pregnancy. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics**. v. 78, n. 6, p. 755-60, 1994.

WHITAKER, S.B.; WALDRON, C.A. Central giant cell lesions of the jaws. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics**. v.75, n. 2, p. 199-208, 1993.

WOO, S.B. et al. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **Annals of Internal Medicine**. v. 144, n. 10, p.753-61, 2006.

YAMAGUCHI, T. et al. Cherubism: clinicopathologic features. **Skeletal Radiology**. v. 28, n. 6, p. 350-3, 1999.







